

# Tedaviye Dirençli Şizofrenik Hastalarda Klozapinin Etkinliği

Giray ARIHAN\*, Nesrin DİLBAZ\*, Demir TAN\*

## ÖZET

*Klozapin klasik nöroleptiklerden daha az ekstrapiramidal belirti oluşturması nedeniyle farklılık gösteren atipik bir nöroleptiktir. Tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda klasik nöroleptiklere kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada tedaviye dirençli kronik şizofreni tanısı almış olan 20 hasta 10 hafta süre ile klozapin tedavisine alındı. Hastaların klinik durumu her hafta kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği, pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği, negatif belirtileri değerlendirme ölçeği ve klinik global izlenim ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Ekstrapiramidal belirtilerin sistematik değerlendirilmesi ise Simpson Angus ekstrapiramidal yan etkiler ölçeği ve anormal istemsiz devinimler değerlendirme ölçeği uygulanarak gerçekleştirildi. 2 hasta ilacın yan etkilerini tolere edemediği için çalışma dışı bırakıldı. 10. hafta sonunda kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği, pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği ve klinik global izlenim ölçeğinde klozapinin belirgin bir düzelme meydana getirdiği belirlendi. % 55.5 hastanın tedaviye yanıt verdiği saptandı. Ekstrapiramidal yan etki hiç gözlenmedi. Hipersalivasyon, sedasyon, lökositoz, kabızlık, taşikardi ve hipotansiyon sıklıkla rastlanan yan etkilerdendi. Sonuçlarımız klozapinin tedaviye dirençli şizofreni tanısı konmuş hastalarda etkili olduğunu göstermektedir.*

*Anahtar kelimeler: Tedaviye dirençli, şizofreni, klozapin*

*Düşünen Adam; 1996, 9 (3): 34-39*

## SUMMARY

*Clozapine is an atypical antipsychotic drug, which differs from classic antipsychotics producing minimal extrapyramidal side effects. Its therapeutic effectiveness had been demonstrated in treatment resistant schizophrenic patients. 20 treatment resistant schizophrenic patients who were treated with clozapine for 10 weeks were included in this study. The overall clinic state was assessed every week until the end of 10th week using the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Positive Symptom Assessment Scale (SAPS), Negative Symptom Assessment Scale (SANS) and Clinic Global Impression Scale (CGI). Systematic assessments of extrapyramidal symptoms were made weekly using the Simpson-Angus Scale for extrapyramidal side effects and abnormal involuntary movement scale. 2 patients were taken out of the study because of intolerance of the drug. Clozapine produced significantly improvement on the BPRS, SAPS and CGI at the end of the 10 week. % 44.4 of the patients were categorized as responders. No extrapyramidal side effects occurred in any of the patients. Hyper-salivation, sedation, leucocytosis, constipation, tachycardia and hypotension were among the most common side effects observed. Our results suggest that clozapine is an effective antipsychotic drug for treatment resistant schizophrenics.*

*Key words: Treatment resistant patients, schizophrenia, clozapine*

---

\* Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniği

## GİRİŞ

Şizofreni çoğul belirtilerle giden kompleks bir bozukluktur. Şizofreninin akut tedavisinde altı haftalık bir süre içinde hastalarda nöroleptiklerle % 70-80 oranında bir iyileşme sağlanmaktadır. Klasik nöroleptikler çoğu olguda dramatik etki sağlamasına karşın bazı olgularda (% 10-20) başarı sağlayamamaktadır (1). Bu olgular tedaviye dirençli şizofreni alt grubu olarak tanımlanırlar. Bir tanımlamaya göre öyküsünde en az 2 farklı gruptan nöroleptik kullanmasına karşın, 5 yıllık dönemde işlevlerinde iyileşme olmaması, kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeğinden (KPDÖ) en az 45 puan, klinik global izlenim ölçeğinden ise en az 4 puan almış olması ve 6 haftalık bir süre içinde 60 mg/gün dozda haloperidol kullanmasına karşın yeterli klinik yanıt alınamaması durumunda tedaviye direncin varlığından söz edilir (2).

Başka bir tanımlamaya göre ise en az 3 ayrı türden nöroleptiğin altışar hafta süre ile 1500 mg/gün klorpromazin eş değeri dozda kullanılmasına karşın yanıt alınamadığı durumda hasta nöroleptiğe yanıtızsız sayılmaktadır (3).

Klozapin, (8-Chloro-11-(4 methyl-1-piperazinyI)-5-H-dibenzo (b,e) (1,4) diazepine) dibenzodiazepin grubunda yer alan insanda daha az sıklıkta ekstrapiramidal yan etki oluşturmaması nedeniyle tipik nöroleptiklerden farklı atipik bir nöroleptik olan klozapin serotonin (5-HT<sub>2</sub>), alfa 1 adrenerjik ve histaminerjik (H<sub>1</sub>) reseptör blokajı yapar. Ayrıca D<sub>2</sub> ve D<sub>4</sub> reseptörleri üzerine antagonistik etkisi vardır ve tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (4-7). Marder ve ark. (1), varsanı, sanrılar, düşünce bozuklukları gibi pozitif bulguların yoğun ve klasik nöroleptiklere yanıtın yetersiz olduğu, klasik nöroleptiklere yanıt olmasına karşın özellikle ekstrapiramidal belirtiler gibi yan etkilerin şiddetli biçimde varlığı ve ciddi tardiv diskinezi meydana gelmiş olgularda klozapin kullanımını önermektedirler.

Kronik şizofreni tanısı konan ve klasik nöroleptiklere dirençli ya da ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda alternatif ilaç tedavisi olarak öngörülen klozapinin klinik etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastaların seçimi

1994 Mayıs ile Kasım ayları arasında, Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde daha önceden kronik şizofreni tanısı alan ve tedaviye dirençli olan 20 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların anısı iki ayrı hekim tarafından DSM-IV (8) tanı kriterlerine göre konuldu. En az 6 hafta boyunca ve en az 1500 mg/gün klorpromazin eşdeğerinde farklı iki nöroleptik kullanmasına karşın klinik yanıt alınamayan ve M-KPDÖ'den 45 ve üzeri puan alan hastalar seçildi. Hastalardan 11'i (% 55) erkek, 9'u (% 45) ise kadındı ve 18'i (% 90) 10 haftalık çalışma süresini tamamladı. 2 erkek hasta 3. hafta sonunda aşırı sedasyon ve sık tekrarlayan hipotansif ataklar nedeniyle ilacı tolere edemedikleri için çalışmadan çıkarıldı. Hastalar tedaviye başlandıktan sonraki en az ilk 3 en çok 6 hafta boyunca kliniğimizde yatırılarak daha sonra ise ayaktan takip edildiler. Hastalardan ve yakınlarından kendi istekleri ile çalışmaya katıldıkları gösteren yazılı rıza formu alındı.

Hastalara klozapin tedavisi başlanmadan önce rutin hemogram ve kan biyokimya tetkikleri yapıldı. Ayrıca tedaviye başlamadan önce ilk hafta daha önce kullanılan tüm ilaçlar kesilerek wash-out dönemi uygulandı. Klozapin 12.5 mg/gün dozunda başlanarak 2-3 günde bir 25-50 mg/gün artan dozlarla tedavi sürdürülmüştür. Hastalarda dördüncü haftanın sonunda (bir hasta dışında) klozapin 450 mg/gün dozuna ulaşılmış ve geri kalan 6 hafta bu dozda tamamlanmıştır. Bir hastada şüpheli epileptik nöbet tariflenmesi üzerine doz 350 mg/gün'e düşürülmüştür.

### Veri toplama araçları

Deneklerin her birine yatışlarının birinci gününde sosyodemografik özelliklerini belirlemek amacıyla bir hasta değerlendirme formu, kişiler arası güvenirliliği ülkemizde Soykan (9) tarafından sınınanan modifiye-kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (M-KPDÖ), klinik global izlenim ölçeği (KGI), Andreason (10) tarafından geliştirilmiş ve ülkemizde geçerlik ve güvenirliliği Erkoç ve ark (11) tarafından gösterilen pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği (PBDÖ) negatif belirtileri değerlendirme ölçeği (NBDÖ) (12,13), Hamilton depresyon ölçeği (HDÖ)

(14), Simpson-Angus ekstrapiramidal yan etkileri değerlendirme ölçeği (SAEDÖ) (15), anormal istemsiz devinimler değerlendirme ölçeği (AİDDÖ) uygulanmıştır. Bu ölçekler 10 hafta boyunca her hastaya aynı hekim tarafından uygulanmıştır.

### Verilerin değerlendirilmesi

Elde edilen verilerin çözümlenmesinde Microsta Paket Programı dahilinde Student-t testi ve Ki-kare testi kullanılmıştır.

### BULGULAR

Çalışma kapsamı içinde değerlendirmeye alınan 18 hastanın yaş ortalaması  $37.1 \pm 10.1$  (27-59) idi. Hastalardan klinik global izlenim ölçeğine göre iyileşme gösterenlerle (çok düzeldi, iyiye doğru gitti; şıklarını karşılayanlar) göstermeyenler arasında yaş grupları ( $p=0.83$ ), eğitim düzeyi ( $p=0.71$ ), medeni durum ( $p=0.89$ ) bakımından anlamlı bir farklılık saptanamadı.

Çalışmaya katılan hastaların 14'ü kronik paranoid şizofreni, 3'ü desorganize şizofreni ve 1'i ise ayrışmamış tip şizofreni idi. Şizofreni alt tipleri ile iyileşme yüzdeleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı ( $p=0.45$ ). Çalışmaya katılan hastaların ortalama hastalık süreleri  $12.1 \pm 7.9$  (5-30 yıl), ortalama hastaneye yatış sayıları  $8.4 \pm 2.7$  (3-12) idi. Hastaneye yatış sayısı ( $p=0.45$ ) ve hastalık süresi ( $p=0.42$ ) ile iyileşme arasında anlamlı bir farklılık gözlenemedi. 10 haftalık çalışma boyunca her hastaya her hafta aynı hekim tarafından M-KPDÖ uygulanmış ve aldıkları puan ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. M-KPDÖ ortalama puanları

Hafta	M-KPDÖ puanları
0	$81.0 \pm 15.8$
1	$80.9 \pm 15.9$
2	$77.8 \pm 13.9$
3	$64.7 \pm 14.9^*$
4	$60.0 \pm 16.1^*$
5	$54.8 \pm 17.2^*$
6	$51.1 \pm 15.5^{**}$
7	$49.7 \pm 15.3^{**}$
8	$49.5 \pm 15.4^{**}$
9	$49.0 \pm 15.0^{**}$
10	$48.9 \pm 16.0^{**}$

\*  $p < 0.01$  \*\*  $p < 0.001$

Hastaların 3. ( $p < 0.01$ ) ve 6. ( $p < 0.001$ ) haftada M-KPDÖ'den aldıkları puan ortalaması tedavinin başlangıcındaki puan ortalamalarından anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi. Hastalara uygulanan PBDÖ'nin her alt ölçeğinden aldıkları puan ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre pozitif belirtilerde 3. haftadan itibaren hem toplam da hem de alt ölçeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ). Bu farkın 5. haftadan itibaren yine hem toplam hem de alt ölçeklerde  $p < 0.001$  düzeyinde ileri derecede anlamlı olduğu belirlenmiştir.

Hastalara uygulanan NBDÖ'den alınan puan ortalamaları Tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre hastaların negatif belirtilerindeki ortalama puan azalmasında apati dışında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Apati alt ölçeği ise 6. haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma göstermiştir ( $p=0.05$ ).

Tedavi başında ve sonunda klinik global izlenim ölçeği ile değerlendirilen hastalardan tedavinin sonunda 1 hasta (% 2.78) normal, 1 hasta (% 2.78) sınırda hasta, 4 hasta (% 11.1) hafif ve hasta ve 4 hasta orta şiddette (% 11.1) hasta olarak değerlendirilmiştir. Geri kalan 8 hasta (% 22.22) belirgin ve ağır hasta olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi sonunda klinik global iyileşme ölçeği ile yapılan değerlendirme sonucunda sırasıyla 2 (% 11.1), 8 (% 44.4), 7 (% 58.8) ve 1 hasta (% 5.5) çok düzeldi, iyiye doğru gitti, az düzeldi ve hiç düzelme göstermedi.

10 haftalık klozapin tedavisi sırasında yalnızca 1 hastada lökopeni (3600/mm) saptanmış ve hematoloji konsültasyonu sonrası klozapin kesilmiş ve hasta takibe alınmıştır. Sık aralıklarla tekrarlanan hemogram sorası ilaç kesilmesini takiben 10. günde lökosit sayısında yükselme gözlenmiştir. Bir hastada ise 8. haftada epileptik nöbet benzeri bir tablo tariflenmiş ancak yapılan EEG sonucunda herhangi bir patoloji saptanmamasına karşın klozapin dozu düşürülmüştür.

Tedavi boyunca hastalarda sıklıkla halsizlik, lökosit, hipersalivasyon, ortostatik hipotansiyon ve sedasyon gibi ilaca bağlı olan yan etkiler gözlenmiştir. Ça-

Tablo 2.

Hafta	Varsanılar	Sanrılar	Bizar davranış.	Pozitif form. düşün. boz.	Toplam
0	9.3±7.0	27.9±15.5	11.8±6.5	24.4±14.4	75.1±36.1
1	9.3±8.3	27.9±18.0	11.4±6.3	23.8±14.2	72.9±33.6
2	7.0±8.0	22.2±18.3	6.2±6.5	20.2±12.8	50.9±34.7
3	5.2±5.7*	18.6±16.1*	7.3±5.7*	10.1±11.3*	47.5±32.7*
4	3.0±5.3**	13.1±13.6**	5.7±5.0***	11.0±10.2**	33.5±29.5*
5	2.0±1.8***	10.7±15.6***	4.2±4.8***	7.1±7.5***	23.3±26.8***
6	0.8±1.0***	8.5±13.6***	3.7±4.1***	6.3±7.1***	19.2±23.5***
7	0.5±1.0***	8.1±13.0***	3.5±3.8***	6.2±7.1***	18.5±22.9***
8	0.4±1.0***	7.8±12.1***	3.5±3.8***	6.3±7.3***	18.1±21.9***
9	0.4±1.0***	7.8±12.1***	3.5±3.8***	6.3±7.3***	17.7±21.3***
10	0.4±1.0***	7.5±11.2***	3.4±3.8***	6.3±7.3***	17.7±21.3***

\*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.001$ 

Tablo 3.

Hafta	Affektif küntleşme	Düşünce fakirliği	Apati	Asosyal.	Dikkat	Toplam
0	22.3±13.7	12.4±8.9	12.5±8.0	15.3±8.7	9.1±6.7	70.9±39.6
1	22.3±13.7	12.3±8.8	12.5±8.0	15.2±8.7	9.1±6.7	70.8±39.8
2	21.2±13.0	11.8±8.1	11.0±5.9	15.0±8.5	8.3±6.2	67.5±39.0
3	20.5±13.1	11.2±8.9	10.3±5.0	14.2±8.0	8.0±6.0	64.0±37.9
4	19.2±12.5	11.0±8.7	9.6±6.1	13.5±8.1	7.8±5.8	59.2±37.1
5	18.4±12.3	10.5±8.1	9.0±6.3	12.0±9.2	7.5±5.6	57.5±38.6
6	17.8±11.9	10.1±7.8	8.3±6.6*	11.4±8.8	7.0±5.3	54.4±36.2
7	17.8±11.9	10.1±7.8	8.1±6.6*	11.4±8.8	7.0±5.3	55.4±36.1
8	17.2±11.8	10.1±7.8	8.1±6.6*	11.4±8.8	7.0±5.3	53.6±36.1
9	17.2±11.8	10.1±7.8	8.1±6.6*	11.4±8.8	7.0±5.3	53.6±36.1
10	17.2±11.8	10.1±7.8	8.1±6.6*	11.4±8.8	7.0±5.3	53.6±36.1

Tablo 4.

Yan etki	Hasta sayısı	%
Lökopeni	1	5.5
Epileptik nöbet	1	5.5
Ortostatik hipotansiyon	8	42.2
Taşikardi	7	38.8
Ateş	2	11.1
Hipersalivasyon	10	50.5
Kilo alımı	3	16.6
Lökositoz	12	66.6
Mide bulantısı-kusma	1	5.5
Halsizlik	16	88.8
Konstipasyon	5	27.2

ışma boyunca ortaya çıkan yan etkiler Tablo 4'de gösterilmiştir. Hastalarda tedavi süresince herhangi bir ekstrapiramidal bulgu veya tardiv diskineziye ait herhangi bir belirtiye rastlanmamıştır.

## TARTIŞMA

Atipik bir nöroleptik olan klozapinin klasik nöroleptiklere dirençli olan ya da bu ilaçları tolere ede-

meyen hastaların tedavisinde daha etkili olduklarını gösteren çok sayıda çalışmaya (6,16-19) benzer bir şekilde bu çalışmada da klozapinin tedaviye dirençli kronik şizofreni tanısı alan hastalardan % 55.5'inin bu tedaviden yarar gördükleri belirlenmiştir. Tedavide klozapinin klasik nöroleptiklerden üstün oluşunu 5-HT<sub>2</sub> ve D<sub>1</sub> reseptörleri üzerine olan antagonistik etki ile açıklanmaya çalışılmaktadır (5).

Klozapinin hem pozitif hem de negatif belirtilerin iyileşmesinde klasik nöroleptiklerden daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19-22). Bu çalışmada klozapinin şizofrenideki pozitif belirtiler üzerine belirgin bir etkisi olduğu gözlenmesine karşın negatif belirtilerde buna benzer bir etki gözlenmemiştir.

Breier ve ark. (23) da klozapinin pozitif belirtileri iyileştirmede haloperidolden belirgin bir şekilde üstün olduğunu ancak negatif belirtilerde önemli bir değişiklik oluşturmadığını gözlemişlerdir. Benzer şekilde Lindenmeyer ve ark. (24) da benzer şekilde ne-

gatif belirtilerde iyileşmenin daha az ve yavaş olduğunu belirtmesine karşın klozapinin hem negatif hem de pozitif belirtiler üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (6,19).

Negatif belirtilerde sağlanan iyileşmenin aslında sekonder negatif belirtilere ait olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (25). Gerçekten de klozapinin negatif belirtiler üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Klozapinin klinik etkinlikteki üstünlüklerine karşın % 0.5-2 arasında bildirilen agranülositoz riski oldukça önemlidir (26). Bu çalışmada da 10. haftanın sonunda 1 (% 5.5) hastada lökopeni saptanması üzerine ilaç kesilmesini takiben 10 gün içinde lökosit sayısı 4600/mm'e ulaşmıştır.

Agranülositozun yanısıra klozapin tedavisi sırasında hastalarda % 76 oranında yan etkiler görülmektedir. Sedasyon, hipersalivasyon, taşikardi, konstipasyon, bulantı kusma, hipotansiyon, hipertermi en sıklıkla rastlanan yan etkilerden olduğu bildirilmiştir (27,28). Bu çalışmada da benzer şekilde hipersalivasyon, hipotansiyon, sedasyon, taşikardi ve konstipasyon en sıklıkla rastlanan yan etkilerdendir. Hastaların % 38'inde yan etkilerin orta şiddette olduğu gözlenmiştir. 18 hastadan hiçbirisinde ekstrapiramidal yan etki bulgusuna rastlanmaması bildirilen % 0-20 sınırları içinde kalmaktadır (27). 18 hastadan (% 5.5) sadece birinde 450 mg/gün doz kullanımında epileptik nöbet tariflenmesi epileptik nöbet riskinin 300 mg/gün altında % 1, 300 mg/gün de % 2.7 300-600 mg/gün'de % 4.4, 600 mg/gün üzerinde ise daha yüksek olduğunu bildiren çalışma sonuçları ile uyumludur (29).

Sonuç olarak tedaviye dirençli şizofreni tanısı alan hastalarda 10 haftalık bir klozapin kullanımı sonunda % 44.4 oranında hastada iyileşme sağlandığı gözlenmiştir. Özellikle pozitif belirtileri önde olan hastalarda belirgin bir düzelme sağlanmasına karşın negatif belirtileri önde olanlarda önemli bir iyileşme gözlenmemiştir. İlacın gözlenen yan etkileri 2 hasta (% 10) dışında tolere edilebilir nitelikte olup hiçbir hastada klasik nöroleptiklerde sıklıkla gözlenen ekstrapiramidal belirtilere rastlanmamış olması önemli bir bulgudur. Ancak klozapinin tedavideki başarısını daha iyi değerlendirebilmek için daha fazla hasta sayısını içeren, çif kör kontrollü ve uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Marder SR, Ames D, Wirshing WC, Van Putten T: Schizophrenia. *Psychiatric Clin North Am* 3:576-87, 1993.
2. Spiegel D: The neuroleptic non-responsive patients: Characterization and treatment. Washington, Am Psychiatric Press, 1990.
3. Ceylan E: Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. İstanbul, 1993.
4. Lee SH, Kim CH, Lee SH, Naamkonng K, Song AH: Comparison between clozapine and haloperidol in the treatment resistant patients with chronic schizophrenia in Korea. CIMP Congress, Abstracts XIX. Washington DC, 1994.
5. Meltzer HY, Bastani B, Ramirez L: Clozapine: New research on efficacy and mechanism of action. *Europ Arch Psychiatr Neurol Sci* 238:332-39, 1989.
6. Meltzer HY, Bastani B, Young KK: A prospective study of clozapine in the treatment resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 99:363-72, 1989.
7. Meltzer HY, Alpha LD, Bastani B: One year outcome of study of clozapine treatment resistant schizophrenia. *Amsterdam, Excerpta Medica* 155-63, 1990.
8. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. Washington DC, Am Psychiatric Ass, 1994.
9. Soykan C: Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master Tezi, Ankara, Ortadoğu Teknik Üniv, 1989.
10. Andreasen NC: Scale for assessment of positive symptoms (SAPS). Department of Psychiatry College of Medicine. Iowa: The University of Iowa, 1984.
11. Erkoç S, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E: Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1:16-19, 1991.
12. Andreasen NC: Scale for assessment of negative symptoms (SANS). Department of Psychiatry College of Medicine. Iowa: The University of Iowa, 1984.
13. Erkoç S, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E: Negatif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 2:16-19, 1991.
14. Hamilton MM: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 23:56-61, 1960.
15. Simpson GM, Angus JWS: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand (Suppl 44)*:212:11-19, 1970.
16. Gerlach J, Koppelhus P, Helves E, Monrad A: Clozapine and haloperidol in a single blind cross over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50:410-24, 1974.
17. Poulsen UL, Noring U, Fog R, Gerlach J: Tolerability and therapeutic effect of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 71:176-85, 1985.
18. Small J, Milestein Ö, Marhenke JD, Hall DD, Kellams JJ: Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia neuroleptic sensitivity and treatment resistant psychosis. *J Clin Psychiatr* 48:263-67, 1987.
19. Kane JM, Honigfeld B, Singer J, Meltzer HY: Clozapine for the treatment resistant schizophrenics. *Psychopharmacology Bull* 1:62-67, 1988.
20. Schörell H, Klieser E: Comparison of the effects of standardized of haloperidol and clozapine on systematic delusions of chronic schizophrenics. *Psychopharmacol* 96:186, 1988.
21. Marneros A, Andreasen NC, Vang TS: The effect of clozapine and other antipsychotic drugs on negative symptoms. Meltzer HY (ed). *Negative versus positive schizophrenia*. Berlin, Berlin-Springer-Verlag 365-76, 1991.
22. Kouppasalmi K, Rimon R, Naukkarinen G: The use of clozapine in treatment refractory schizophrenia. *Schizoph Res* 1:29-32, 1983.
23. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B: Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schi-

zophrenia. Am J Psychiatr 151:20-26, 1994.

24. Lindenmayer JP, Grochowski S, Mabusat L: Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six month trial in treatment refractory schizophrenics. J Clin Psychopharmacol 14:201-4, 1994.

25. Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ, Andreasen NC: Clozapin's effect on negative symptoms in treatment resistant schizophrenics. Comp Psychiatr 35:8-15, 1994.

26. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM: Update on the clinical

efficacy and side effects of clozapine. Schizophr Bull 2:247-61, 1991.

27. Grolman R, Ruther E, Sassim N, Schmidt LG: Adverse effects of clozapine. Psychopharmacol 99:101-140, 1989.

28. Fittion A, Heil RC: Clozapine: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia. Drugs 5:722-47, 1990.

29. Toth P, Frakenburg FR: Clozapine and seizures: A review. Can J Psychiatr 39:236-38, 1994.